

第 3 部門第 2 区分

全 9 頁

(19)日本国特許庁 (JP) (12)公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表2000-514053

(P2000-514053A)

(43)公表日 平成12年10月24日 (2000. 10. 24)

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	FI	テマコード (参考)
A 6 1 K 31/48		A 6 1 K 31/48	
9/70	4 0 1	9/70	4 0 1
A 6 1 P 25/00		A 6 1 P 25/00	
// C 0 7 D 471/02		C 0 7 D 471/02	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 15 頁)

(21)出願番号 特願平10-503851  
 (86) (22)出願日 平成9年7月2日 (1997. 7. 2)  
 (85)翻訳文提出日 平成11年1月4日 (1999. 1. 4)  
 (86)国際出願番号 PCT/EP97/03458  
 (87)国際公開番号 WO98/00142  
 (87)国際公開日 平成10年1月8日 (1998. 1. 8)  
 (31)優先権主張番号 19626621. 1  
 (32)優先日 平成8年7月2日 (1996. 7. 2)  
 (33)優先権主張国 ドイツ (DE)

(71)出願人 ヘクサル・アクチエンゲゼルシャフト  
 ドイツ連邦共和国 デー—83607 ホルツ  
 キルヘン, インダストリーシュトラッセ  
 25  
 (72)発明者 フィッシャー, ヴィルフリート  
 ドイツ連邦共和国 デー—83607 ホルツ  
 キルヘン, インダストリーシュトラッセ  
 25  
 (72)発明者 ゼントルーラング, アンナ  
 ドイツ連邦共和国 デー—83607 ホルツ  
 キルヘン, インダストリーシュトラッセ  
 25  
 (74)代理人 弁理士 萩野 平 (外3名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ベルゴリドの経皮投与用硬膏

(57)【要約】

本発明は、ベルゴリド及びその薬物学的に問題のない塩  
 類の経皮投与用の硬膏に関する。

## 【特許請求の範囲】

1. ベルゴリド又はその薬物学的に問題のない1種の塩を含有する経皮投与治療システム。
2. 薬効成分としての遊離のベルゴリド塩基、ベルゴリドメシラート、及び/又は塩酸ベルゴリドを特徴とする請求の範囲第1項記載の経皮投与治療システム。
3. その他の公知の1種又は数種の薬物と特に2重又は3重の組合せの形で組み合わせた、薬効成分としてのベルゴリド又はその薬物学的に問題のない1種の塩を特徴とする請求の範囲第1項記載の経皮投与治療システム。
4. ベルゴリドの作用を修飾し、強化し、相乗し、或いは増大する少なくとも1種のその他の公知の薬物、特に1種のその他のドーパミンのアゴニストを特徴とする請求の範囲第3項記載の経皮投与治療システム。
5. レボドーパ、カルビドーパ、セレギリン、タクリン、フィソスチグミン、ガラントミン、1-ヒドロキシタクリン、及び/又はこれらの化学誘導体、これらの代謝物質、及び/又はこれらの薬物学的に問題のない塩類を特徴とする請求の範囲第3項又は第4項記載の経皮投与治療システム。
6. 1種の透過プロモーター、特に炭素原子数がそれぞれ8個までの1種の1価及び/又は多価の脂肪族、脂環式及び/又は芳香族・脂肪族アルコール、1種のアルコール・水混合物、炭素原子数がそれぞれ8乃至18個の1種の飽和及び/又は不飽和の脂肪族アルコール、炭素原子数がそれぞれ8乃至18個の1種の飽和及び/又は不飽和の脂肪酸、及び/又はそれらのエステル、天然ビタミンE、合成ビタミンE及び/又はビタミンE誘導体を特徴とする前記請求の範囲の何れか1項記載の経皮投与治療システム。
7. 透過プロモーターとしてのエタノール、1,2-プロパンジオール、デクスパンテノール、及び/又はポリエチレングリコールを特徴とする請求の範囲第6項記載の経皮投与治療システム。
8. 1種の公知の安定剤、特にポリビニルピロリドン、 $\alpha$ -コハク酸トコフェロール、没食子酸プロピル、メチオニン、システイン、及び/又は塩酸システインを特徴とする前記請求の範囲の何れか1項記載の経皮投与治療システム。

求の範囲第14項記載の経皮投与治療システム。

16. 不活性のポリマー、特にポリプロピレン、ポリ酢酸ビニル、又はシリコーンの1種をベースにした1層の膜を特徴とする請求の範囲第14項又は第15項記載の経皮投与治療システム。

9. 不透過性の被覆層1層と引き剥がせる保護層1層とを備えた1種の硬膏の形態、特に1種のマトリックスシステム又は1種の膜システムの形態の前記請求の範囲の何れか1項記載の経皮投与治療システム。
10. ポリエステル、ポリプロピレン、ポリエチレン、又はポリウレタン系の1層の被覆層で、場合によってはそれぞれ金属被覆又は染色された被覆層を特徴とする請求の範囲第9項記載の経皮投与治療システム。
11. ポリエステル、ポリプロピレン、又はシリコーン及び/又はポリエチレンをコートした紙をベースにした引き剥がせる保護層の1層を特徴とする請求の範囲第9項又は第10項記載の経皮投与治療システム。
12. 次のそれぞれ1層の要素を備えた1種のマトリックスシステムであることを特徴とする請求の範囲第9項、第10項又は第11項記載の経皮投与治療システム、
  - 不透過性の被覆層、
  - 薬効成分を含む粘着性のマトリックス層又は粘着剤をコートした薬効成分を含むマトリックス層、
  - 引き剥がせる保護層、及び
  - 薬効成分としてのベルゴリド又はその薬物学的に問題のない1種の塩。

13. ポリアクリル酸エステル、シリコーン、ポリイソブチレン、ブチルゴム、スチレン・ブタジエン共重合体、又はスチレン・イソプレン共重合体系の1種のマトリックス層1層を特徴とする請求の範囲第12項記載の経皮投与治療システム。
14. 次のそれぞれ1層の要素を備えた1種の膜システムであることを特徴とする請求の範囲第9項、第10項又は第11項記載の経皮投与治療システム、
  - 不透過性の被覆層、
  - 薬効成分を含む容器又は薬効成分を含む容器の層、
  - 微孔性膜又は半透膜、
  - 随意的粘着層、
  - 引き剥がせる保護層、及び
  - 薬効成分としてのベルゴリド又はその薬物学的に問題のない1種の塩。
15. 公知の乳化剤、増粘剤、及び/又は公知の膜システム用助剤を特徴とする請

## 【発明の詳細な説明】

## ベルゴリドの経皮投与用硬膏

本発明は、ベルゴリド(Pergolid)及びその薬物学的に問題のない塩類の経皮投与用の硬膏に関する。

ベルゴリド(D-6-n-プロピル-8 $\beta$ -メチルメルカプトメチルエルゴリン)はドーパミン受容体のアゴニストで、パーキンソン病治療薬(欧州特許A-0 003 667号)として、又覚醒剤により引き起こされる薬物中毒の治療用(欧州特許A-0 204 954号)、ニコチン依存症の症例(英国特許A-2 204 240号)等に使用される。

欧州特許A-0 003 667号及び欧州特許A-0 527 835号によりベルゴリドの経口投与用の各種の処方が公知で、その治療上有効な毎日の薬用量は0.01乃至20mgの範囲である。

一般的に、経口又は静脈内投与された薬物の生物学的利用率はしばしば満足できないと言える。最初に肝臓を通過する際の薬物の肝臓による代謝により、望ましくない濃縮状態及び毒性の副産物の生成とそのための作用の消滅又は低下の可能性がある。この経口投与に対して薬物の経皮投与は種々の長所を有する。薬物の供給がかなりの期間にわたってよりよく制御され、こうして著しい血漿の変動を避けることが可能で、又必要な治療上有効な薬用量を多くの場合著しく低減でき、更に硬膏の方が毎日1回又は数回服用しなくてはならない錠剤よりも患者にとって好ましい。

ベルゴリドは経口投与の場合の生物学的利用率が低く、かなりの期間にわたって一定の血漿濃度を維持するのが困難であり、そのた

め毎日3回の服用が必要である。

本発明の課題は、ベルゴリド又はその薬物学的に問題のない1種の塩を経皮的に全身に供給するための経皮投与システムを提供し、その際経口投与形態の欠点を避けることにある。

この本発明の課題は、ベルゴリド又はその薬物学的に問題のない1種の塩を含有する経皮投与治療システムにより解決される。

薬効成分であるベルゴリドは、遊離のベルゴリド塩基、ベルゴリドメシラート

、及び/又は塩酸ベルゴリドとして使用される。

薬効成分としてのベルゴリド又はその薬物学的に問題のない1種の塩は、更に1種又は数種のその他の公知の薬物と組み合わせて、特に2種又は3種の組合せとして使用し得る。このその他の公知の薬物はベルゴリドの作用を修飾し、強化し、相乗し、或いは増大することができる。例えばその目的にドーパミンのアゴニストが使用可能である。

その他の薬物としては、特にレボドーパ、カルビドーパ、セレギリン、タクリン、フィソスチグミン、ガラタミン、1-ヒドロキシタクリン、及び/又はこれらの化学的誘導体、これらの代謝物質、及び/又はこれらの薬物学的に問題のない塩類が使用できる。

透過プロモーターとしては、炭素原子数がそれぞれ8個までの1価及び1又は多価の脂肪族、脂環式及び1又は芳香族・脂肪族アルコール、例えばエタノール、1,2-プロパンジオール、デクスパンテノール、及び/又はポリニチレングリコール；アルコール・水混合物；炭

素原子数がそれぞれ8乃至18個の飽和及び/又は不飽和の脂肪族アルコール；炭素原子数がそれぞれ8乃至18個の飽和及び/又は不飽和の脂肪酸；それらのエステル；天然ビタミンE；合成ビタミンE；及び/又はビタミンE誘導体を使用される。

ベルゴリドはある程度光の影響を受けるので、例えば米国特許A-5 114 948号又は欧州特許B-0 314 387号により公知のような安定剤、例えばポリビニルピロリドン、 $\alpha$ -コハク酸トコフェロール、没食子酸プロピル、メチオニン、システイン、及び/又は塩酸システインを用いることができる。

本発明の経皮投与治療システムは硬膏、とりわけ不透過性の被覆層と引き剥がせる保護層とから成る硬膏、特にマトリックスシステム又は膜システムとすることができる。

被覆層には、ポリエステル、ポリプロピレン、ポリエチレン、又はポリウレタンが考慮に値し、場合によってはそれぞれ金属被覆又は染色される。引き剥がせる保護層にはポリエステル、ポリプロピレン、又はシリコン及び/又はポリエ

膜には不活性のポリマー、特にポリプロピレン、ポリ酢酸ビニル、

又はシリコン系のポリマーが適している。

1層の膜を備えている場合には、この膜はその小孔の大きさにより薬効成分の放出を調節する機能を有する。

次に本発明を実施例により詳細に説明する。

#### 実施例1 (マトリックス硬膏)

次の成分を充分の量の酢酸エチルに分散する。

ベルゴリド	10 g
天然ビタミンE	10 g
プロピレングリコール	15 g
アクリル酸エステル接着剤	65 g

(35%の酢酸エチル溶液として) 例えばデュロタク326-1753

得られた分散液を市販のコーティング機の上で、シリコンを塗布したポリプロピレンフィルムの上に、乾燥後の薬効成分を含む接着剤マトリックスの面積当たり重量が100 g/m<sup>2</sup>になるように被覆し、次に積層ステーションでこれに厚さ50  $\mu$ mのポリウレタンフィルムの1層を貼り付ける。この積層品から20 cm<sup>2</sup>、又は場合によっては10、30、40又は50 cm<sup>2</sup>の大きさの硬膏を打ち抜く。

#### 実施例2 (容器形TTS (経皮投与治療システム))

次の成分をエタノール・水混合液に分散する、

ベルゴリド (又は相当量のベルゴリド塩、例えばベルゴリドメシラート)	5 乃至10%
------------------------------------	---------

場合によっては天然ビタミンE、及び/又は

安定剤としてのポリビニルピロリドン

調製しようとする硬膏に対して次の要素を設ける、

被覆層、例えばポリエチレン製

半透膜、例えばコタン(CoTan)9711、

粘着層用粘着剤、例えばデュロタク326-1753、

チレンをコートした紙が用いられる。

本発明の経皮投与治療システムは

- 不透過性の被覆層、
- 薬効成分を含む粘着型のマトリックス層又は粘着剤をコートした薬効成分を含むマトリックス層、
- 引き剥がせる保護層、及び
- 薬効成分としてのベルゴリド又はその薬物学的に問題のない1種の塩、
- 場合によっては更に薬物、及び/又は透過プロモーター、及び/又は安定剤の添加

を備えたマトリックス硬膏であることができる。

ここでマトリックスには、ポリアクリル酸エステル、シリコン、ポリイソブチレン、ブチルゴム、スチレン・ブタジエン共重合体、又はスチレン・イソブレン共重合体が用いられる。このような医療の分野で使用されるマトリックスの基質は公知である。アクリル酸エステル接着剤の例としては、デュロタク(Duro-Tak)接着剤がある。

更に本発明の実施態様は、

- 不透過性の被覆層、
- 薬効成分を含む容器又は薬効成分を含む容器の層、
- 半透膜、
- 随意的粘着層、
- 引き剥がせる保護層、及び
- 薬効成分としてベルゴリド又はその薬物学的に問題のない1種の塩、
- 場合によっては更に薬物、及び/又は透過プロモーター、安定剤、乳化剤、増粘剤、及び/又は通常の膜システム用助剤或いは容器形硬膏用助剤の添加

を備えた膜システムに関する。

薬効成分を含む容器の層は、被覆層と膜との間に設けた空間によって形成しても良い。この容器には薬効成分と随意的助剤が充填される。

引き剥がせる保護層、例えばゲルロフレックス(Geloflex)。

第1の工程で、粘着剤、膜、及び保護層を使用して積層品を作り、第2の工程でこの積層品と被覆層とから、空のTTS(経皮投与治療システム)を作成する。第3の工程で空のTTSに薬効成分の分散剤を充填し、第4の工程で充填したTTSを密封し、最後に第5の工程で所要の大きさの硬膏を打ち抜く。

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN

(72)発明者 ツェー—ヘルヴェルト、ダグマール  
ドイツ連邦共和国 デー—83607 ホルツ  
キルヘン、インダストリーシュトラッセ

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inventor's name and Application No. PCT/EP 97/03458		
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 6 A61K31/48 A61K9/70		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 458 640 A (ELI LILLY) 27 November 1991 see claims see page 3, line 34	1,2
X	DE 42 40 798 A (POLI INDUSTRIA CHIMICA, MILAN (IT)) 9 June 1993 see claims 1,3,7 see page 3, line 40	1,2
A	WO 91 16885 A (ALZA) 14 November 1991 cited in the application see the whole document	1-16
A	EP 0 003 667 A (ELI LILLY) 22 August 1979 cited in the application see the whole document	1-16
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 10 November 1997		Date of mailing of the international search report 24/11/1997
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 3: 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Scarponi, U

Form PCT/ISA210 (second sheet) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No.  
 PCT/EP 97/03458

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GB 2 204 240 A (SANDOZ) 9 November 1988 cited in the application see the whole document ---	1-16
A	WO 89 09599 A (MCADORY) 19 October 1989 see the whole document ---	1-16
A	US 5 114 948 A (J.W.CONINE ET AL.) 19 May 1992 cited in the application see the whole document ---	1-16
A	WO 96 04910 A (HAHNEMANN UNIVERSITY) 22 February 1996 see the whole document ---	1-16
A	EP 0 204 954 A (SANDOZ) 17 December 1986 cited in the application see the whole document ---	1-16
A	US 4 797 405 A (J.W.CONINE ET AL.) 10 January 1989 cited in the application see the whole document ---	1-16
A	WO 91 00746 A (CYGNUS) 24 January 1991 see the whole document ---	1-16
X,P	WO 96 40139 A (ALZA) 19 December 1996 see the whole document -----	1-16

Form PCT/ISA210 (continuation of second sheet) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern. Application No

PCT/EP 97/03458

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 458640 A	27-11-91	US 5063234 A	05-11-91
		AU 631991 B	10-12-92
		AU 7730391 A	28-11-91
		CA 2042960 A	26-11-91
		JP 4235129 A	24-08-92
DE 4240798 A	09-06-93	IT 1252163 B	05-06-95
WO 9116885 A	14-11-91	US 5190763 A	02-03-93
		AT 113203 T	15-11-94
		AU 641770 B	30-09-93
		AU 7854391 A	27-11-91
		CA 2041579 A	08-11-91
		DE 69104830 D	01-12-94
		DE 69104830 T	02-03-95
		EP 0527835 A	24-02-93
		ES 2067231 T	16-03-95
		IE 62397 B	25-01-95
		NZ 238011 A	21-12-95
		NZ 248491 A	21-12-95
		US 5221536 A	22-06-93
		US 5192550 A	09-03-93
EP 3667 A	22-08-79	US 4166182 A	28-08-79
		AR 228341 A	28-02-83
		AT 371817 B	10-08-83
		AT 385987 B	10-06-88
		AT 385988 B	10-06-88
		AU 523172 B	15-07-82
		AU 4391779 A	16-08-79
		BE 873883 A	02-08-79
		BG 30474 A	15-06-81
		CA 1114368 A	15-12-81
		CH 639088 A	31-10-83
		CS 203951 B	31-03-81
		DD 141928 A	28-05-80
		DK 51379 A,B,	18-09-79
		EG 14076 A	31-12-83
		FR 2416891 A	07-09-79
		GB 2014140 A,B	22-08-79

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internat'l Application No

PCT/EP 97/03458

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 3667 A		HK 43887 A	12-06-87
		JP 1513267 C	24-08-89
		JP 54115400 A	07-09-79
		JP 63063544 B	07-12-88
		JP 1063519 A	09-03-89
		JP 1617634 C	12-09-91
		JP 2040044 B	10-09-90
		JP 1063520 A	09-03-89
		JP 1619229 C	30-09-91
		JP 2040647 B	12-09-90
		LU 80886 A	07-06-79
		LU 88294 A	04-05-94
		SU 912045 A	07-03-82
		US 4180582 A	25-12-79
		ZA 7900453 A	24-09-80
GB 2204240 A	09-11-88	AU 622614 B	16-04-92
		AU 1560588 A	10-11-88
		CH 675834 A	15-11-90
		DE 3814521 A	17-11-88
		DK 245388 A	08-11-88
		FR 2614789 A	10-11-88
		JP 63287723 A	24-11-88
		NL 8801171 A	01-12-88
		PH 25495 A	24-07-91
		SE 8801708 A	08-11-88
		US 4800204 A	24-01-89
WO 8909599 A	19-10-89	US 4929640 A	29-05-90
		US 4980358 A	25-12-90
		US 5073555 A	17-12-91
US 5114948 A	19-05-92	AU 627941 B	03-09-92
		AU 6485390 A	26-04-91
WO 9604910 A	22-02-96	NONE	
EP 204954 A	17-12-86	AU 591120 B	30-11-89
		AU 5710986 A	13-11-86
		CA 1277914 A	18-12-90

Form PCT/ISA210 (patent family sheet) (July 1992)



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 97/03458

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 204954 A		DE 3615190 A	21-05-87
		DE 3686097 A	27-08-92
		DK 207086 A	07-11-86
		FR 2587213 A	20-03-87
		IE 58884 B	01-12-93
		JP 1854974 C	07-07-94
		JP 61293929 A	24-12-86
		PH 25311 A	30-04-91
		US 4935429 A	19-06-90
US 4797405 A	10-01-89	AU 2408088 A	27-04-89
		CA 1318253 A	25-05-93
		DE 3873688 A	17-09-92
		DK 583188 A	27-04-89
		EP 0314387 A	03-05-89
		ES 2042760 T	16-12-93
		IE 61960 B	30-11-94
		JP 1146821 A	08-06-89
		KR 9613284 B	02-10-96
		PH 25575 A	08-08-91
WO 9100746 A	24-01-91	US 5252335 A	12-10-93
		AU 648031 B	14-04-94
		AU 6034090 A	06-02-91
		EP 0483213 A	06-05-92
		JP 4506958 T	03-12-92
		US 5229129 A	20-07-93
WO 9640139 A	19-12-96	AU 6476496 A	30-12-96

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)